Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Antidiabetika und Phenylbutazon

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Ahmed Badri-Agha
aus Karabet-Scharran

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Antidiabetika und Phenylbutazon

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Ahmed Badri-Agha
aus Karabet-Scharran

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am: 10. Juli 1973
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik
Coreferent: Prof. Dr. med. T. Behrend

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Themenstellung	1
Patientengut und Methode	2
Statistik	4
Ergebnisse - Antidiabetika	5
Ergebnisse - Phenylbutazon	8
Diskussion	18
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0084

THEMENSTELLUNG

Die Wirkung von Phenylbutazon und Sulfonylharnstoffderivaten auf die Schilddrüse wurde von verschiedenen Autoren untersucht. Obwohl die Strumigenität des Phenylbutazons in unterschiedlichem Ausmaß bestätigt wird, ist die der Sulfonylharnstoffderivate umstritten. Diese Arbeit soll die mögliche strumigene Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten und Phenylbutazon an Hand eines großen Patientengutes der Medizinischen Poliklinik der Marburger Universität untersuchen.

P A T I E N T E N G U T U N D M E T H O D E

Untersucht wurden Patienten der Diabetes-Ambulanz, die Antidiabetika mindestens 3 Monate eingenommen hatten. Als Kriterien wurden bei den Patienten der Halsumfang und der klinische Befund einer Struma verwertet. Insgesamt wurden 967 Patienten der Diabetes-Ambulanz in die Auswertung einbezogen. Der Rest erfüllte entweder die dreimonatige Medikamenteneinnahme als Bedingung nicht oder die Angaben in Krankengeschichten reichten nicht aus. Um eine getrennte Aussage über die Strumigenität der Sulfonylharnstoffderivate machen zu können, wurde das Patientengut in folgende Gruppen aufgeteilt:

Gruppe	I	Tolbutamid
Gruppe	II	Carbutamid
Gruppe	III	Carbutamid + Biguanide
Gruppe	IV	Carbutamid + früher Tolbutamid
Gruppe	V	Carbutamid + Biguanid + früher Tolbutamid
Gruppe	VI	Glibenclamid
Gruppe	VII	Insulin
Gruppe	VIII	Diät

Als Kontrollgruppe wurden 1022 Patienten der allgemeinen Ambulanz auf das Vorhandensein einer Struma untersucht. Hiervon sind die Patienten der Diabetes- und Rheuma-Ambulanz ausgenommen worden.

Die klinisch-statistischen Untersuchungen der strumigenen Wirkung von Phenylbutazon wurden an Patienten der Rheuma-Ambulanz vorgenommen. Dabei sind diejenigen Patienten erfaßt, die zwischen dem 1. 1. 68 und 31. 8. 1970 die Rheuma-Ambulanz aufgesucht haben, wobei die erste Phenylbutazoneinnahme unter Kontrolle bis auf das Jahr 1958 zurückgeht.

Insgesamt untersuchten wir 530 Patienten; davon erhielten 225 mindestens einen Monat Phenylbutazon. Die Tagesdosis lag zwischen 0,2 - 0,8 g. Die meisten Patienten erhielten gleichzeitig oder zwischenzeitlich andere Antirheumatika einschließlich der NNR-Hormone. Eine alleinige Behandlung mit Phenylbutazon ist in unserem Krankengut zahlenmässig zu vernachlässigen.

Auch hier war der Halsumfang und der Tastbefund das Kriterium der Strumigenität. Das Patientengut wurde im Falle des Phenylbutazons nach Alter, Geschlecht und Behandlungsdauer, ansonsten nach Geschlecht und Alter in Gruppen eingeteilt.

S T A T I S T I K

Die statistische Auswertung wurde nach dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen:

Der Chi-Quadrat-Test untersucht den Unterschied zwischen mehreren Häufigkeitsverteilungen auf Signifikanz. Dazu bestimmt man zu den beobachteten Häufigkeiten die sogenannten erwarteten Häufigkeiten, indem man jeweils die beiden zugehörigen Randsummen miteinander multipliziert und das Produkt durch die Summe aller Häufigkeiten teilt.
Sodann bestimmt man für jedes auftretende Paar von beobachteter und zu erwartender Häufigkeit die Differenz, setzt sie ins Quadrat und teilt dieses durch die erwartete Häufigkeit. Die Summe aller so erhaltenden Quotienten ergibt die Prüfgröße Chi-Quadrat.

Zu diesem Chi-Quadrat-Wert läßt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit alpha dafür bestimmen, dass die betrachteten Häufigkeitsverteilungen sich signifikant voneinander unterscheiden. Ist alpha - 5 %, so sind die Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen signifikant.

E R G E B N I S S E

Diabetes

Tab. 1 zeigt, dass sich bei den Diabetikern, die Tolbutamid 3 Monate lang oder länger einnahmen in 23 % der Fälle (41 Patienten) eine Struma fand. 136 Patienten (77 %) hatten keine Struma. In der Kontrollgruppe hatten von 1022 Patienten 133 (13 %) eine Struma, 889 Patienten (87 %) hatten keine Struma. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant (alpha = 0,00 %).

Gruppen	Ges.Zahl	Struma		keine Struma		alpha
		Zahl	%	Zahl	%	
I	177	41	23	136	77	
Kontroll-gruppe	1022	133	13	889	87	0,00

Tab. 1: Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Tolbutamid.

In Tab. 2 sind diejenigen Patienten zusammengefaßt, die entweder mit Tolbutamid, Carbutamid allein, Carbutamid nach Tolbutamid, Carbutamid in Kombination mit Biguaniden oder Carbutamid mit Biguaniden und früher Tolbutamid behandelt wurden. Von 403 Patienten dieser Gruppe wurde bei 102 Patienten (25,4 %) eine Struma festgestellt. 301 Patienten (74,6 %) hatten keine Struma. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe, die

nur 13 % Strumen aufweist, fand sich eine deutliche Signifikanz (alpha = 0,00).

Gruppen	Ges.Zahl	Struma		keine Struma		alpha
		Zahl	%	Zahl	%	
I - V	403	102	25,4	301	74,6	
Kontroll-gruppe	1022	133	13	889	87	0,00

Tab. 2: Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Tolbutamid, Carbutamid, Carbutamid und Biguaniden, Carbutamid nach Tolbutamid als Vormedikation.

In Tab. 3 sind die Patienten der Tab. 2 und diejenigen, die Glibenclamid eingenommen haben, zusammengefaßt. Wiederum im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 13 % Strumahäufigkeit hatten von 462 Patienten 117 (25,4 %) eine Struma und 354 Patienten keine Struma (74,6 %).

Gruppen	Ges.Zahl	Struma		keine Struma		alpha %
		Zahl	%	Zahl	%	
I - VI	462	117	25,4	354	74,6	
Kontroll-gruppe	1022	113	13	889	87	0,00

Tab. 3: Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Tolbutamid, Carbutamid, Carbutamid und Biguaniden, Carbutamid nach Tolbutamid als Vormedikation. Glibenclamid mit oder ohne Vormedikation.

Tab. 4 zeigt, dass von 226 Patienten, die entweder Carbutamid, Carbutamid nach Tolbutamid, Carbutamid und Biguanide oder Carbutamid und Biguanide und früher Tolbutamid einnahmen, 61 Patienten eine Struma (27 %) hatten, 165 Patienten (73 %) hatten keine Struma. Auch hier besteht Signifikanz (alpha = 0,00). Von 239 Patienten, deren Diabetes ausschließlich mit Diät behandelt wurde oder insulinpflichtig war, hatten, wie Tab. 5 zeigt, 70 Patienten (32,6 %) eine Struma, 169 Patienten (67,4 %) keine Struma, im Vergleich mit der Strumahäufigkeit in der Kontrollgruppe liegt Signifikanz vor (alpha = 0,00).

Gruppen	Ges.Zahl	Struma		keine Struma		alpha %
		Zahl	%	Zahl	%	
II - V	226	61	27	165	73	
Kontroll-gruppe	1022	133	13	889	87	0,00

Tab. 4: Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Carbutamid allein oder in Kombination mit Biguaniden. Hier sind auch Patienten erfaßt, die früher mit Tolbutamid behandelt worden sind.

Gruppen	Ges. Zahl	Struma		keine Struma		alpha %
		Zahl	%	Zahl	%	
VII + VIII	239	70	32,6	196	67,4	
Kontroll-gruppe	1022	133	13	889	87	0,00

Tab. 5: Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Diät oder Insulin.

Phenylbutazon

Von insgesamt 230 Patienten, die Phenylbutazon einen Monat und länger erhielten, kam es bei 92 Patienten zu einer Vermehrung des Halsumfanges (Tab. 6). Dies entspricht einem Strumawachstum von 40 %. Erfaßt sind sowohl diejenigen Patienten, die vor der Therapie mit Phenylbutazon schon eine Struma aufwiesen, als auch die, die zu Beginn der Therapie keine Struma hatten. Von 42 Patienten mit manifester Struma wurde bei 25 (59,5 %) eine Zunahme des Halsumfangs beobachtet. Von 188 Patienten, die vor der Therapie keine Struma hatten, entwickelte sich unter der Phenylbutazonbehandlung bei 67 Patienten (35,6 %) eine Struma.

Medik.-dauer	Ges. Zahl	keine Struma Zahl	%	Struma Zahl	%	Strumazuw. Zahl	%	-entst. Zahl	%	alpha %
1 - 12 Monate	97	65	67	9	9,3	11	11,3	12	12,3	
										0,30
1 Jahr + mehr	133	56	42	8	6	14	10,5	55	42,4	

Tab. 6: Strumazuwachs und -entstehung unter der Therapie mit Phenylbutazon in Abhängigkeit von der Medikationsdauer.

Tab. 6 zeigt die strumigene Wirkung in Abhängigkeit von der Dauer der Phenylbutazoneinnahme. Auffallend ist die hohe Rate von neu erstandenen Strumen bei den Patienten, die Phenylbutazon ein Jahr und länger erhielten (42,4 %) gegenüber denjenigen, die das Medikament 1 - 12 Monate einnahmen (12,3 %). Alpha = 0,30 %.

Tab. 7 zeigt die Strumigenität von Phenylbutazon in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Die Patienten wurden vor und nach dem 50. Lebensjahr getrennt untersucht. Beide Gruppen sind in Hinsicht auf die neu beobachteten Strumen mit einem ungefähr gleichen Prozentsatz vertreten. Nur bei den Patienten unter 50 Jahren ist die Weiterentwicklung einer schon vorhandenen Struma doppelt so hoch als bei der älteren Gruppe. Berücksichtigt man das Geschlecht, so ist eine größere strumigene Wirkung des Phenylbutazons beim weiblichen Geschlecht festzustellen (Tab. 8).

Statistisch ist eine Signifikanz allerdings nicht zu sichern.

Alter	Ges. Zahl	keine Struma Zahl	%	Struma Zahl	%	Strumazuw. Zahl	%	-entst. Zahl	%	alpha %
unter 50 Jahre	69	26	40	4	5,5	10	14,5	29	42	41,70
über 50 Jahre	64	30	47	4	6,2	4	6,2	26	40,6	

Tab. 7: Strumazuwachs und -entstehung unter der Therapie mit Phenylbutazon in Abhängigkeit vom Alter.

Geschl.	Ges. Zahl	keine Struma Zahl	%	Struma Zahl	%	Strumazuw. Zahl	%	-entst. Zahl	%	alpha %
weibl.	146	68	46	12	8,2	18	12,8	48	33	11,93
männl.	84	53	63	5	6	7	8,3	19	22,7	

Tab. 8: Strumazuwachs und -entstehung in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Tab. 9, 10 und 11 geben Auskunft über die Strumahäufigkeit in den verschiedenen Altersgruppen der Patienten der Rheuma-Ambulanz. Die mittlere Altersgruppe verzeichnet eine relative Häufigkeit im Verhältnis zu der jüngeren und älteren Altersgruppe.

Alter	Ges. Zahl	keine Struma		Struma		alpha %
		Zahl	%	Zahl	%	
bis 30 Jahre	84	60	71,5	24	28,5	
31 - 50 Jahre	188	119	63,4	69	36,6	24,29

Tab. 9: Strumahäufigkeit in der Rheuma-Ambulanz in Abhängigkeit vom Alter. Verglichen wurden die Altersklassen bis 30 Jahre und 31 - 50 Jahre.

Alter	Ges. Zahl	keine Struma		Struma		alpha %
		Zahl	%	Zahl	%	
bis 30 Jahre	84	60	71,3	24	28,5	
über 50 Jahre	258	181	70	77	30	93,26

Tab. 10: Strumahäufigkeit in der Rheuma-Ambulanz in Abhängigkeit vom Alter. Verglichen wurden die Altersklassen bis 30 Jahre und über 50 Jahre.

Alter	Ges. Zahl	keine Struma		Struma		alpha %
		Zahl	%	Zahl	%	
31 - 50 Jahre	188	119	63,4	69	36	
über 50 Jahre	258	181	70	77	30	15,51

Tab. 11: Strumahäufigkeit in der Rheuma-Ambulanz in Abhängigkeit vom Alter. Verglichen wurden die Altersklassen 31 - 50 Jahre und über 50 Jahre.

Vergleicht man die mit Phenylbutazon behandelten Patienten mit denen der allgemeinen Ambulanz (Kontrollgruppe), so steigt die Strumahäufigkeit von 13 % in der Kontrollgruppe auf 47,3 % in der Phenylbutazongruppe. Das bedeutet eine Erhöhung um mehr als das 3 1/2-fache (Tab. 15). Alpha = 0,00 %.

Tab. 12 zeigt die Strumahäufigkeit in der Phenylbutazongruppe im Vergleich mit der Gesamtzahl der Rheuma-Ambulanz einschließlich der Patienten der Phenylbutazongruppe. Von insgesamt 530 Rheuma-Patienten der Rheuma-Ambulanz hatten 31 % eine Struma gegenüber 47,3 % in der Phenylbutazongruppe. Stellt man die Patienten der Phenylbutazongruppe den

übrigen Patienten der Rheuma-Ambulanz gegenüber, so ist eine Strumahäufigkeit von 47,3 % zu 20,3 % festzustellen.

Gruppe	Ges.Zahl	keine Struma		Struma		alpha %
		Zahl	%	Zahl	%	
Phenylbutazongruppe	230	121	53	109	47	
						0,00
Rheuma-Ambulanz	530	360	69	170	31	

Tab. 12: Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Phenylbutazon im Vergleich mit der Rheuma-Ambulanz (einschließlich der Phenylbutazongruppe).

Um die Strumigenität der Sulfonylharnstoffderivate und des Phenylbutazons auf die Schilddrüse weiter zu differenzieren, wurde die Wirkung beider Gruppen auf die Schilddrüse beim Fehlen oder Vorhandensein einer Struma unterschieden.

Gruppe	Ges. Zahl	keine Struma Zahl	%	Struma Zahl	%	Strumazuw. Zahl	%	-entst. Zahl	%	alpha %
orale Antidiabetika	462	345	74,6	85	18,4	32	7	0	0+	0,00
Phenylbutazon	230	121	52,7	17	7,4	25	10,9	67	29	

Tab. 13: Strumazuwachs und -entstehung unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten im Vergleich zur Phenylbutazongruppe. Der angegebene alpha-Wert bezieht sich auf die Strumaentstehung.

Untersucht man die Strumahäufigkeit bei den Patienten, die mit Sulfonylharnstoffderivaten behandelt wurden, und bei Patienten, die Phenylbutazon einnahmen, so kann man, wie Tab. 13 zeigt, feststellen, dass sich unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten bei keinem Patienten eine Struma neu entwickelt hat. Bei 67 (29 %) von insgesamt 230 Patienten trat unter der Therapie mit Phenylbutazon eine neue Struma auf. Bei der Zunahme einer schon manifesten Struma lassen die Gruppen mit 7 % in der Antidiabetikagruppe und 10,9 % in der Phenylbutazongruppe keinen signifikanten Unterschied erkennen.

	Ges.Zahl	keine Struma Zahl	%	Struma Zahl	%	alpha %
Rheuma-Ambulanz	530	360	69	170	31	
						0,00
Kontroll-gruppe	1022	889	87	133	13	

Tab. 14: Strumahäufigkeit in der Rheuma-Ambulanz im Vergleich zur Kontrollgruppe.

	Ges.Zahl	keine Struma Zahl	%	Struma Zahl	%	alpha %
Phenylbuta-zongruppe	230	121	52,7	109	47,3	
						0,00
Kontroll-gruppe	1022	889	87	133	13	

Tab. 15: Strumahäufigkeit der Phenylbutazongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Tab. 14 zeigt die Strumahäufigkeit in der Rheuma- und der allgemeinen Ambulanz. Von 1022 Patienten der allgemeinen Ambulanz hatten 133 (13 %) eine Struma, von 530 Patienten der Rheuma-Ambulanz 170 (31 %). Die Strumahäufigkeit in der Phenylbutazongruppe mit 47,3 % gegenüber der allgemeinen Ambulanz mit nur 13 % ist hochsignifikant.

Tab. 15 (alpha = 0,00).

Abb. 1 stellt die Strumahäufigkeit in den verschiedenen Gruppen grafisch dar. Hochsignifikant gegenüber der Kontrollgruppe ist die Strumahäufigkeit in der Phenylbutazongruppe.

Es folgen dann die Rheuma-Ambulanz mit 31 % und die Diabetes-Ambulanz mit 25,2 %. Der Prozentsatz der Strumen in der Rheuma-Ambulanz (ohne die Phenylbutazon-Patienten) ist mit 20,3 % am niedrigsten.

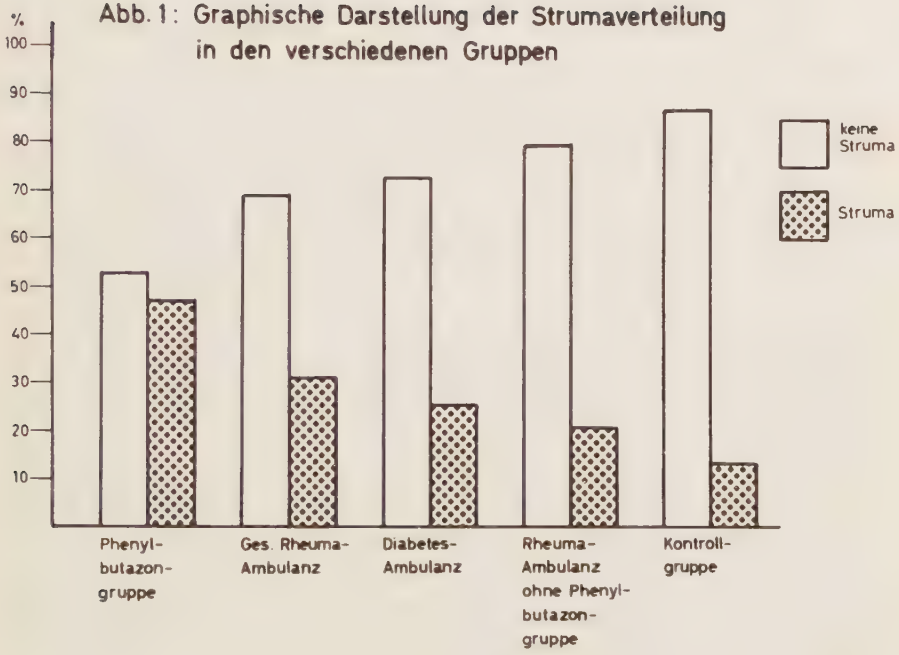

Abb. 1: Graphische Darstellung der Strumaverteilung in den verschiedenen Gruppen

D I S K U S S I O N

Die thyreostatische Wirkung der oralen Antidiabetika aus der Reihe der Sulfonylharnstoffe wird seit langem diskutiert. Sie sollen eine thiouracilähnliche Wirkung auf die Hormonsynthese in der Schilddrüse haben (34).
Die thyreostatische Wirkung des Carbutamids soll stärker sein als die des Tolbutamids (34).

HUNTON et al. (21) fanden bei 220 Diabetikern, die Chlorpropamid oder Tolbutamid bis zu 5 Jahren einnahmen, in 20 % eine Hypothyreose. Unter einer Behandlung mit Diät allein, Biguaniden oder Insulin hatten von 229 Diabetikern nur 8 % eine Hypothyreose. SCHLESS (41) konnte in 8 % bei Diabetikern, die mit Sulfonylharnstoffderivaten behandelt wurden, nach 6 Monaten und bei 20 % nach 5 Jahren eine Hypothyreose beobachten. Kriterien der Hypothyreose waren Lethargie und Kälteempfindlichkeit. Die beobachteten Hypothyreosen normalisierten sich nach Absetzen des Präparates.

In der Studie von HUNTON et al. wird weiterhin festgestellt, daß eine Strumaentwicklung (Zunahme des Halsumfangs) sowohl bei der Gruppe mit Sulfonylharnstoffmedikation als auch in der Diabetes-Kontrollgruppe aufgetreten ist. In der ersten Gruppe traten in 14 %, in der Kontrollgruppe in 16 % Strumen auf.

Auch das proteingebundene Jod (PBJ) ist unter Tolbutamid erniedrigt. Bei 13,6 % der Patienten von HUNTON et al. (21) lagen die PBJ-Spiegel im Serum unter 4 mg/100 ml. Auch BURDICK (4) fand bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoff-

derivaten behandelt wurden, erniedrigte PBJ-Spiegel. 18 % seiner Patienten zeigten nach einer Medikationsdauer von 5 Jahren einen PBJ-Gehalt, der unter 4 mg/100 ml lag. BURDICK (4) bestätigt jedoch nicht das häufige Auftreten von Hypothyreosen unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffderivaten und führt auf Grund des erniedrigten PBJ-Spiegels den Begriff der "chemischen Hypothyreose" ein. STOWERS et al. (45) untersuchten die thyreostatische Wirkung von Chlorpropamid und Tolbutamid an 229 Patienten ihrer Diabetes-Ambulanz. Das PBJ wurde bei 40 % der Patienten (bei 22 % der Personen in der Kontrollgruppe) bestimmt. 27 % der Diabetiker hatten einen PBJ-Spiegel, der unter 4 mg/100 ml lag. 30 Patienten mit dem niedrigsten PBJ-Gehalt wurden von zwei unabhängigen Untersuchern auf Grund des klinischen Index (klinischer Befund, Dauer des Achillessehnenreflexes, Niedervoltage im EKG) für euthyreot befunden.

Der PBJ-Spiegel hat demnach in der diskutierten Untersuchungsreihe einen relativ geringen Wert in der Diagnostik der Hypothyreose. Auch die Dauer des Achillessehnenreflexes und die Höhe des PBJ-Spiegels weichen voneinander ab. Bei 30 Patienten mit erniedrigtem PBJ-Spiegel fanden STOWERS et al. (45) keine Verlängerung des Achillessehnenreflexes. Der PBJ-Spiegel hängt offensichtlich nicht von der Konzentration des Sulfonylharnstoffes ab. Nach Hinzusetzen von 50 mg Tolbutamid zu 100 ml Plasma war keine Wirkung auf den PBJ-Spiegel festzustellen.

STÖTTER und SZABO (45) untersuchten die thyreostatische Wirkung von Glibenclamid, einem immer noch relativ neuen Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffgruppe. Als Parameter der Schilddrüsenfunktion wurden das PBJ, der Zwei-Phasen-Radio-Jod-Test, der T_3 - Test und das Serum-Cholesterin bestimmt.

Ergänzend wurden der Thyreoglobulin-Antikörper-Test und die passive Haemagglutinationsreaktion durchgeführt. Nach 6-monatiger und nach 1-jähriger Behandlungsdauer mit Glibenclamid (bis 15 mg/die) konnte keine Einschränkung der Schilddrüsenfunktion festgestellt werden. Die Untersuchungen wurden in einem ausgesprochenen Jodmangel- und Kropfgebiet vorgenommen.

BREIDHAL et al. (2) berichteten über Untersuchungen an mehr als 100 Diabetiker, von denen 40 auf Glibenclamid eingestellt waren. Die Autoren folgerten, daß weder der Diabetes als solcher, noch die Therapieform zu einer Hypothyreose führen. Nur bei einem Patienten kam es unter der Glibenclamidmedikation bei normalen klinischen Befund zum Abfall des PBJ-Spiegels. In vitro verringerte nur der Zusatz hoher Konzentrationen von Tolbutamid, nicht aber von Glibenclamid, die Kapazität des thyreoidbindenden Globulins (TBG), die klinisch jedoch bedeutungslos war.

Die strumigene Wirkung von oralen Antidiabetika kann an Hand der Untersuchungen unseres poliklinischen Krankengutes nicht eindeutig bestätigt werden. Zwar beträgt die Strumahäufigkeit unter der Therapie mit Tolbutamid das 1,8-fache, unter der Therapie mit Carbutamid das 2,1-fache der Kontrollgruppe. In der Studie von HUNTON et al. war die antithyreoidale Wirkung bei Carbutamid ausgeprägter als bei Tolbutamid. Jedoch weisen auch nicht mit oralen Antidiabetika behandelte Diabetiker eine höhere Strumaquote auf.

Glibenclamid scheint nach bisherigen Untersuchungen keine strumigene Wirkung zu haben. Werden die mit Glibenclamid behandelten Patienten zu unserer Sulfonylharnstoffgruppe

hinzugerechnet, so bleibt die Strumahäufigkeit mit 25,4 % unverändert. Es sei jedoch daran erinnert, dass Glibenclamid wesentlich kürzer in der Therapie des Diabetes eingesetzt ist als die übrigen untersuchten oralen Antidiabetika. Man kann sich daher noch kein endgültiges Urteil über die strumigene Wirkung von Glibenclamid erlauben.

Sehr interessant wird der Vergleich zwischen der oralen Antidiabetikagruppe und der mit Insulin oder Diät allein behandelten Gruppe. Erstere weist eine Strumahäufigkeit von 25,4 %, letztere von 32,6 % auf. HUNTON et al. (21) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Sie fanden 14 % Strumen bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika und 16 % Strumen bei Patienten, die mit Insulin und Diät behandelt wurden.

Unsere Untersuchungen fanden in einem ausgesprochenen Kropfgebiet (Oberhessen) statt. Die Kontrollpatienten der allgemeinen Ambulanz weisen eine Strumahäufigkeit von 13 % auf.

Sollten die Sulfonylharnstoffderivate eine antithyreoidale bzw. strumigene Wirkung haben, dann bleibt die Frage offen, warum der Prozentsatz an Strumen bei Diabetikern, die entweder mit Insulin oder nur diätetisch behandelt wurden, genau so hoch oder höher ist.

Ohne Zweifel geht ein Teil der Strumahäufigkeit in unserer Diabetes-Ambulanz zu Lasten der auch sonst häufig auftretenden Strumen in unserem Gebiet. Es bleibt aber immer noch ein hoher Prozentsatz von Strumen, der sich bei der diabetischen Erkrankung zusätzlich manifestiert. Auf Grund dieser Untersuchungen muß der Einfluß der diabetischen Stoffwechsellage auf die Thyreoidea diskutiert werden. Wir wissen, daß die Schilddrüsenhormone den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussen. Welche Auswirkung die diabetische Erkrankung auf die Funktion der Schilddrüse hat und welche Stoffwechselelemente für das

Entstehen oder die Entwicklung einer Struma verantwortlich gemacht werden können, muß durch weitere Untersuchungen beantwortet werden.

Die antithyreoidale Wirkung des Phenylbutazons ist seit langem bekannt. EGER (9, 10, 11) hat im Tierexperiment nach der Injektion von hohen Dosen Phenylbutazon eine Hyperplasie der Schilddrüse gefunden. Histologisch konnte er sowohl eine Zunahme der Kerngröße, als auch eine vakuolige Auftreibung des Protoplasmas feststellen. Das Gewicht der Thyreoidea nahm zu.

Die Wirkung des Phenylbutazons auf die Schilddrüse ähnelt der des Thiouracils, wenn auch schwächer ausgeprägt. GREEN et al. (16), SCOTT et al. (14) und LINSK et al. (36) haben übereinstimmend über die Hemmung der Jodaufnahme in der Schilddrüse nach Verabreichung von Phenylbutazon berichtet. Die Intensität der Hemmung geht mit zunehmender Applikationsdauer zurück. LINSK und Mitarb. deuteten diesen reversiblen Effekt im Sinne einer transitorischen oder partiellen Blockierung der Thyreotropinwirkung. CARSTENFORS et al. (5) führen ihn auf eine verstärkte Thyreotropinsekretion zurück. Tierexperimentelle Versuche von FAZIO et al. (13) haben ergeben, daß bis zu 24 Stunden nach Phenylbutazongabe das Gesamtthyroxin und nicht das Thyrosinjod in der Schilddrüse von Meerschweinchen vermindert ist. Diese Verminderung beträgt nach einer 10-tägigen Therapie noch etwa 20 %.

In den ersten 24 Stunden nach Phenylbutazongabe konnte nur ein geringer Einbau von radioaktivem Jod^{131} in die Jodthyrosine und Jodthyronine beobachtet werden. Erst nach 48 Stunden wurde eine geringe Aktivität innerhalb der Thyroxinfraktion ermittelt. HARWARTH und WÖHLER (17, 18) deuten ihre Resultate im Sinne einer vorübergehenden Hemmung der

Thyroxinsynthese durch Phenylbutazon. HILLMANN (19) fand im Autoradiogramm von Schilddrüsenhydrolysaten bei Ratten, denen er 2 Stunden zuvor Radiojod injizierte, und vorher Phenylbutazon intraperitoneal appliziert hatte, weniger Dijodthyrosin und Jodthyronin als bei den Kontrolltieren. 2 Tage nach der Radiojodgabe konnte er nur noch einen geringen Unterschied gegenüber den Kontrollen feststellen.

Auf Grund dieser Resultate diskutiert HILLMANN (19) die Möglichkeit, daß es unter der Einwirkung von Phenylbutazon zu einer Veränderung der Ultrastruktur des Thyroxins kommen könnte. Auf eine derartige Möglichkeit weisen auch die Befunde von HARWARTH und WÖHLER (17, 18) hin. Kaninchen überlebten nach Applikation letaler Phenylbutazondosen, wenn dem Präparat vor der Injektion Kalium- oder Natriumjodid zugesetzt worden war. KLEINSORG und KRÜSKEMPER (33) haben bei Ratten nach peroraler Gabe von Phenylbutazon übereinstimmend mit anderen Autoren eine Vermehrung der Schilddrüse (Gewichtszunahme) feststellen können. KRÜSKEMPER (31) ist mit EGER (10, 12) der Auffassung, daß die histologischen Veränderungen an der Schilddrüse an das Vorhandensein der Hypophyse gebunden sind. Bei hypophysektomierten Tieren fanden die genannten Autoren unter Phenylbutazon nur eine geringe Gewichtszunahme der Thyreoidea.

Die Bedeutung der Hypophyse für das Zustandekommen der Schilddrüsenvergrößerung geht weiterhin aus den Versuchen hervor, in denen Phenylbutazon gleichzeitig mit Thyroxin gegeben wurde. Hier führt Thyroxin allein oder in Kombination mit Phenylbutazon zu der bekannten Involution der Schilddrüse, die als Ausdruck einer verminderten Ausschüttung des thyreotropen Hormons infolge der durch Thyroxin verursachten Erhöhung des Blutjodspiegels zu verstehen ist. So führen KRÜSKEMPER und EGER die Schilddrüsenvergrößerung und die histologischen Veränderungen auf eine vermehrte Aus-

schüttung von TSH, die durch den niedrigen Jodspiegel im Blut verursacht wird, zurück.

Die von KLEIN (24) hingegen an 13 Patienten vorgenommenen Untersuchungen nach peroralen Phenylbutazongaben, die sich im therapeutischen Bereich bewegten, könnten dafür sprechen, daß Phenylbutazon keine antithyreoidale bzw. keine in den Jodstoffwechsel eingreifende Wirkung hat.

Wenn Phenylbutazon mit Jod eine Komplexbindung eingehen könnte, dann dürfte die Hemmung der Jod-Aufnahme in der Schilddrüse an der Blut-Gewebsschranke stattfinden. Phenylbutazon würde mit der Jodination konurrieren. Nach überwiegender Meinung der Untersucher steht die Möglichkeit einer antithyreoidalen Nebenwirkung von Phenylbutazon außer Frage. Der zur Senkung der Hormonsynthese führende Wirkungsmechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt. Es ist lediglich sicher, daß Phenylbutazon an den Schilddrüsenzellen selbst wirkt. Diese Hemmung entspricht nicht der des Perchlorats. Auch andere Pyrazolonderivate (Antipyrin, Dipyrin, Oxiphenylbutazon) hemmen, wenn auch in vermindertem Ausmaß, die Thyroxinsynthese. Sulfonamiden wird diese Hemmwirkung nach langer Therapiedauer auch zugeschrieben.

Auch andere als die bisher genannten Autoren berichten über das Auftreten von Strumen unter der Phenylbutazontherapie. SCHULZE-RHONHOF beobachtete bei 127 Patienten der Rheuma-Kinderklinik, Garmisch-Partenkirchen, in 31,3 % der Fälle das Auftreten einer Struma unter Phenylbutazon. Zum Teil handelte es sich hier um eine Kombinationsbehandlung mit Corticosteroiden. KLEIN (25) berichtete in einer späteren Statistik, daß bei 400 Strumen 3 auf die Nebenwirkung der Phenylbutazontherapie zurückzuführen waren. Weitere seltene Beobachtungen von Phenylbutazonstrumen wurden von KRÜSKEMPER

(28), v. RECHENBERG (39), MORGANS und TROTTER (37) sowie KLEINSORG und KRÜSKEMPER (33) mitgeteilt. Die klinisch-statischen Untersuchungen von BEYER (1), die er an 175 Kindern der Rheuma-Kinderambulanz in Garmisch-Partenkirchen durchführte, zeigten unter der Therapie mit Phenylbutazon eine Strumahäufigkeit von 23,9 %.

JÜNGST und BALL (22) deuten die von BEYER und SCHULZE-RHONHOF angegebenen hohen Prozentsätze der aufgetretenen Strumen unter der Phenylbutazontherapie mit oder ohne Kombination mit Nebennierenrindenhormonen als eine verstärkte Manifestation von Strumen in kropfreichen Gegenden. Leider liegen in den beiden Publikationen keine statistischen Angaben über die Strumahäufigkeit im Einzugsgebiet der Garmisch-Partenkirchener Rheuma-Kinderklinik vor.

Die systematisch untersuchte Kontrollgruppe, also die systematisch untersuchte Kontrollgruppe aus dem allgemeinen Patientengut der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg, weist in13 % eine Struma auf. Der oberhessische Raum gilt als endemisches Kropfgebiet. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß bei den Patienten der Rheuma-Ambulanz der Marburger Medizinischen Poliklinik Phenylbutazon über einen längeren Zeitraum gegeben wurde. Unsere Statistik erfaßt nicht nur Patienten, die allein mit Phenylbutazon, sondern auch solche, die in Kombination mit Corticosteroiden behandelt wurden. Phenylbutazon wurde jedoch als Basis-Therapeutikum eingesetzt. Von 230 Patienten traten bei 92 (40 %) unter der Phenylbutazontherapie eine Struma auf. Selten mußte die Therapie wegen einer starken Zunahme des Halsumfanges oder wegen durch die Struma bedingten Beschwerden abgebrochen werden. Nach Absetzen des Medikamentes bildete sich die Struma in allen Fällen zurück und die Beschwerden verschwanden.

Die strumigene Wirkung von Phenylbutazon tritt bei den Patienten stärker in den Vordergrund, die vor der Behandlung bereits

eine manifeste Struma aufwiesen. Hier beträgt die Strumahäufigkeit 59,5 %. In 35,6 % der Fälle entwickelte sich eine Struma neu. Eine stärkere strumigene Wirkung ist auch dann zu erwarten, wenn das Medikament über längere Zeit verabreicht wird. So trat bei 55 von 133 Patienten (41,4 %) nach 1-jähriger und längerer Medikationsdauer eine Struma neu auf.
Bei den Patienten, die Phenylbutazon nur bis zu einem Jahr einnahmen, trat nur in 12,3 % der Fälle eine Struma auf. Die deutliche Abhängigkeit der Strumigenität des Phenylbutazons von der antirheumatischen Behandlungsdauer ist für die Therapie bedeutungsvoll. Der Plasmaspiegel des Pharmakons steigt bis zu einem gewissen Grenzwert an. Eine wesentliche Kumulation kann ausgeschlossen werden. Wenn sich demnach die initiale Schilddrüsenvergrößerung im Sinne der Eger'schen Versuche auf das Mehrangebot an TSH zurückführen läßt, so ist der anfängliche Stillstand im Wachstum des Kropfes dann zu erwarten, wenn die hyperplasierte Schilddrüse das anfängliche Defizit von Thyroxin und Trijodthyronin auf das Mehrangebot von TSH annähernd ausgeglichen hat. Dieser Vorgang wird von BEYER (1) als Ursache für die von ihm bezeichnete "Stagnationsphase" der Kropfentwicklung zur Diskussion gestellt.

Durch den rebound-Effekt wird das bislang vermehrt ausgeschüttete TSH reaktiv eingeschränkt und eine teilweise Rückbildung der hyperplasierten thyreotropinproduzierenden Hypophysenzellen veranlaßt. Dadurch sinkt der TSH-Spiegel im Plasma ab. Damit vermindert sich der verstärkte Reiz auf die Thyreoidea. Die Struma verkleinert sich ("abfallende Phase"). Übereinstimmend mit den histologischen Veränderungen in der Schilddrüse stellt sich erneut ein niedriger Thyroxin- und Trijodthyroninspiegel ein, der bei fortgesetzter Therapie eine erneute Zunahme des Halsumfanges aus demselben Grund nach sich ziehen müßte, der anfangs für die Entstehung der Struma verantwortlich gemacht wurde. Diese Aufgliederung der Strumaentstehung und -weiterentwicklung,

die von BEYER (1) auch zeitlich fixiert wird, hat für die Langzeitbehandlung wahrscheinlich keine größere Bedeutung.

Dieser in 3 Phasen gegliederte Vorgang vermag zwar die Strumaentstehung und -weiterentwicklung zu erklären. Er müßte aber dazu führen, daß über kurz oder lang in den meisten Fällen wegen der stetigen Zunahme des Halsumfangs die antirheumatische Therapie mit Phenylbutazon oder in Kombination mit NNR-Präparaten abgebrochen werden muß. In der Rheuma-Ambulanz der medizinischen Poliklinik Marburg mußte deswegen die Therapie jedoch nur selten abgesetzt werden. BEYER (1) gibt den Zwang zur Absetzung der Behandlung mit 8 % an.

Das von BEYER (1) angegebene Zeitintervall für die Entstehung einer Struma unter Phenylbutazon liegt innerhalb der 1-jährigen Behandlungsdauer. In dieser Untersuchung konnte festgestellt werden, daß die Strumaentwicklung häufig der erst nach einer längeren Zeit der Behandlung auftritt. Der oben genannte Vorgang dürfte nur für einige Fälle zutreffen, die den Abbruch der Behandlung mit Phenylbutazon zur Folge hatten. Meist dürfte sich der Regelmechanismus auf ein ausgeglichenes Niveau einstellen. Der TSH-Spiegel einerseits und der Thyroxin- und Trijodthyroninspiegel andererseits halten sich dann die Waage. Die verzögerte Manifestation der Strumen unter Phenylbutazon im Erwachsenenalter dürfte in der kolloidreichen Thyreoidea in diesem Alter zu suchen sein, die eher imstande ist, die Hemmung durch Phenylbutazon in therapeutischen Dosen über längere Zeit zu kompensieren. Wenn der Kolloidreichtum der Schilddrüse der zeitbestimmende Faktor für die Strumamanifestation sein sollte, so muß die Phenylbutazonwirkung auf die Schilddrüse, deren Kolloidreservoir verbraucht oder weitgehend erschöpft ist, stärker als auf eine kolloidreiche Schilddrüse zutage treten und somit die Strumaentstehung oder Weiterentwicklung begünstigen. In der Tat ist die Weiterentwicklung der Strumen diesseits des 50. Lebensjahres doppelt so groß als jenseits dieses Alters (Tab. 7).

Außer bei jüngeren Patienten ist auch bei Frauen eine stärkere strumigene Wirkung des Phenylbutazons zu erwarten. Die Prozentsätze für die beim weiblichen Geschlecht auftretenden Strumen liegen um 10,3 % und für den Zuwachs einer schon vorhandenen Struma um 4,5 % höher als die Kropfquoten beim männlichen Geschlecht. Der Grund hierfür dürfte einmal in dem ohnehin beim weiblichen Geschlecht häufiger auftretenden Strumen liegen. Zum anderen ist das weibliche Geschlecht hormonellen Schwankungen stärker unterworfen als das männliche (Menses, Schwangerschaft, Klimakterium).

Phenylbutazon zeigt eine stärkere strumigene Wirkung als die anderen Antirheumatika (Tab. 12) worauf auch KRÜSKEMPER und MARSCH hinweisen (29). Die Strumahäufigkeit in der Phenylbutazongruppe liegt im Vergleich mit der Strumenquote der gesamten Rheuma-Ambulanz um das 1,5 -fache und im Vergleich mit den anderen Patienten der Rheuma-Ambulanz, abzüglich der Phenylbutazongruppe, um das 2,3 -fache höher. Somit dürfte der Beweis für die stärkere Phenylbutazonwirkung auf den Zuwachs oder die Entstehung einer Struma geführt sein.

Um die strumigene Wirkung der oralen Antidiabetika und des Phenylbutazons miteinander zu vergleichen, wurde die Strumahäufigkeit vor und nach der Therapie in verschiedene Gruppen aufgeteilt. Wie schon erwähnt, ist die antithyreoidale bzw. strumigene Wirkung der Sulfonylharnstoffderivate umstritten. An der strumigenen Wirkung von Phenylbutazon besteht kein Zweifel. In unserem Kollektiv entstand keine Struma unter der Behandlung mit den verschiedenen Sulfonylharnstoffderivaten. Lediglich bei 32 von 462 Patienten (7 %) konnte ein Strumazuwachs festgestellt werden. Bei jedem vierten Patienten aber (29 %) entwickelte sich unter der Phenylbutazontherapie eine Struma. Daraus kann gefolgert werden, daß die Sulfonylharnstoffderivate keine direkte antithyreoidale bzw. strumigene Wirkung haben.

Bei einem gewissen Prozentsatz ist jedoch mit einem Strumazuwachs unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten zu rechnen. Bei den Patienten, die schon eine Struma aufweisen und mit Sulfonylharnstoff behandelt werden, ist es daher wichtig, auf die Möglichkeit der Strumavergrößerung zu achten. Treten Beschwerden von Seiten der Thyreoidea auf, so ist die Therapie umzustellen.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Strumaquote bei Patienten, deren Diabetes mit Insulin oder nur diätetisch behandelt wurde, höher ist als bei den Patienten der Sulfonylharnstoffgruppe, wobei die Strumahäufigkeit bei Diabetikern unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten 27 % gegenüber 13 % der Kontrollgruppe beträgt. Ohne Zweifel befindet sich in der Insulin- und Diätgruppe ein gewisser Prozentsatz, der als Sekundär-Versager der Sulfonylharnstoffgruppe später in die Insulingruppe hinübergewechselt ist. Es bleibt jedoch immer noch ein Strumaanteil, der auf keine medikamentöse Ursache zurückgeführt werden kann. Es muß diskutiert werden, ob der Diabetes mellitus als Stoffwechselerkrankung in irgendeiner Weise die Stoffwechselvorgänge in der Schilddrüse beeinflußt. Ferner ist zu diskutieren, ob die Beeinflußung der Stoffwechselvorgänge in endemischen Kropfgebieten verstärkt manifest wird.

Die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate bei der Therapie des Rheumatismus ist bis zu einem gewissen Grade erwünscht. Thyroxin hat einen fördernden Einfluß auf das Granulationsgewebe. Ein Überschuß von Thyroxin führt zu einer Verstärkung entzündlicher Erscheinungen. Die antithyreoidale Nebenwirkung von Phenylbutazon führt somit zu einer Dämpfung entzündlicher Reaktionen im Gewebe. Der rheumatische Prozess kann dadurch günstig beeinflußt werden. Eine vermehrte Ausschüttung von TSH als Folge der Hemmung der Thyroxinbildung bildet dabei einen unerwünschten Zusatz (27).

Aus der vorliegenden Untersuchung muß der Schluß gezogen werden, daß man bei der Therapie mit Phenylbutazon besonders beim

Bestehen einer euthyreoten Struma vorsichtig vorgehen muß. Bei Auftreten von Beschwerden seitens einer zunehmenden Struma ist die Therapie notfalls zu unterbrechen. Besondere Vorsicht gebietet die Behandlung in endemischen Kropfregionen. Der erwünschte Therapieerfolg muß gegen die strumigene Wirkung sorgfältig abgewogen werden.

Zur Illustration wird die Diskussion mit einer Röntgendemonstration abgeschlossen: Die Abbildungen zeigen den Rückgang einer phenylbutazon-induzierten Struma nach Absetzen des Präparates und gleichzeitiger oraler Gabe von Thyreoidin.

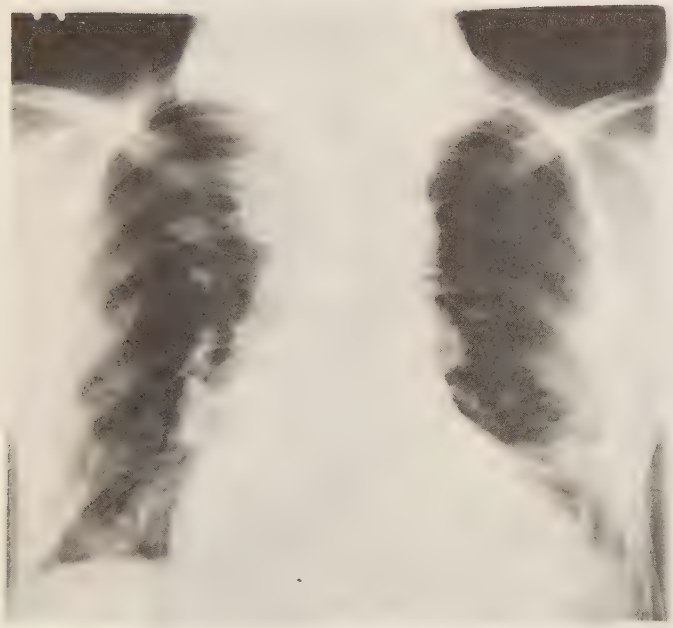

Abb. 2: Patient R.K., geb. 8. 4. 08
Krankenblatt-Nr. 2341/71
Struma nach Phenylbutazon - Röntgenaufnahme vom 4. 2. 71.

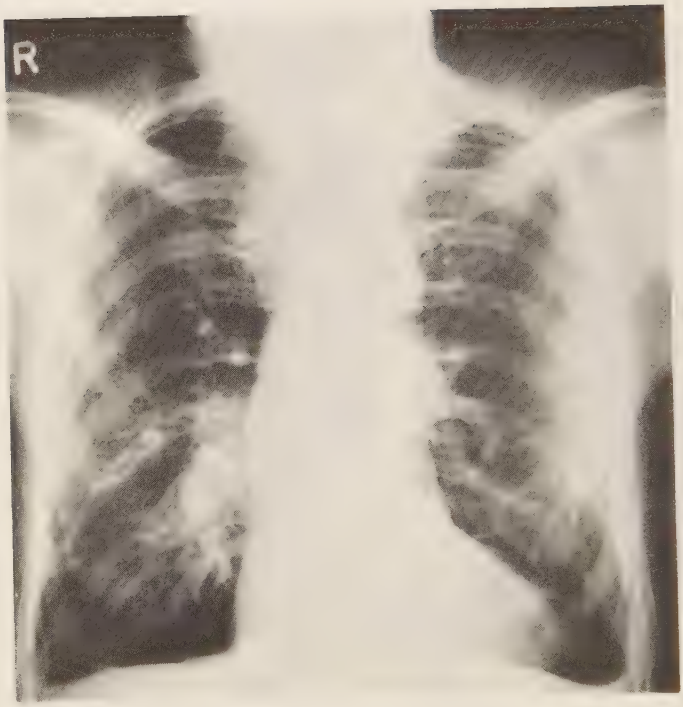

Abb. 3: Patient R.K., geb. 8. 4. 08
Krankenblatt-Nr. 7369/72
Rückgang der Struma nach Absetzen des Phenylbutazons und oraler Thyreoidin-Therapie. Röntgenaufnahme vom 1. 2. 72.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die strumigene Wirkung von Phenylbutazon wurde von verschiedenen Autoren untersucht. Obwohl über die Strumigenität des Phenylbutazons keine Zweifel bestehen, ist die der Sulfonylharnstoffderivate umstritten.

In unserer Untersuchung an 462 Patienten konnte keine eindeutige strumigene Wirkung der Sulfonylharnstoffderivate festgestellt werden. Zwar übertrifft die Strumahäufigkeit der Tolbutamidgruppe (23 %) die Kontrollgruppe (13 %) um das 1,8-fache, die der Carbutamidgruppe (25,4 %) die Kontrollgruppe sogar um das 2,1-fache, jedoch weisen die nicht mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten eine noch höhere Strumaquote (32,6 %) auf.

Sollten die Sulfonylharnstoffderivate eine strumigene Wirkung haben, dann bleibt die Frage offen, warum ein noch höherer Prozentsatz an Strumen bei Diabetikern, die entweder mit Insulin oder nur diätetisch behandelt wurden, auftritt. Zu diskutieren ist, inwieweit die diabetische Stoffwechsellage einen Einfluß auf die Thyreoidea hat. Schilddrüsenhormone greifen in den Kohlehydratstoffwechsel ein. Welchen Einfluß die diabetische Erkrankung auf die Funktion der Schilddrüse hat und welche Stoffwechselveränderungen für Strumaentwicklung oder für den Zuwachs einer vorhandenen Struma verantwortlich gemacht werden können, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Der oberhessische Raum gilt als endemisches Kropfgebiet. In der vorliegenden Untersuchung konnte eine starke strumigene Wirkung des Phenylbutazons nachgewiesen werden. Bei 40 % der mit Phenylbutazon behandelten Patienten der Rheuma-Ambulanz entwickelte sich eine Struma oder sie nahm zu. Bei einer schon manifesten Struma beträgt der Prozentsatz der Zunahme sogar 59,5 %.

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß die Strumahäufigkeit von der Therapiedauer abhängt. In 41,4 % der Fälle entwickelte sich eine Struma bei einer Therapiedauer von mehr als einem Jahr, in 12,3 % bei einer Therapie bis zu einem Jahr.

Ferner war zu beobachten, daß unter der Therapie mit verschiedenen Sulfonylharnstoffderivaten keine Struma neu entstand. Bei jedem 4. Patienten (29 %) jedoch trat unter der Phenylbutazontherapie eine Struma auf.

Aus unseren Ergebnissen kann gefolgert werden, daß bei der antirheumatischen Therapie mit Phenylbutazon in endemischen Kropfgebieten besondere Vorsicht geboten ist. Der erwünschte Therapieerfolg muß gegen die strumigene Wirkung sorgfältig abgewogen werden und beim Auftreten von stärkeren Beschwerden seitens der Schilddrüse das Medikament abgesetzt werden.

L I T E R A T U R

1. BEYER, G.: Klinisch-statistische Untersuchungen über therapeutisch bedingte Strumen beim Rheumatismus im Kindesalter. Zschr. Rheumaforsch. 25, 69 (1966).

2. BREIDAHL, H.D., P. WINIKOFF u. F.I.R. MARTIN: Die Wirkung von HB 419 auf die Schilddrüsenfunktion bei Diabetikern. Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, Jan. 1969. Hrsg.: Hoechst und Boehringer 1969.

3. BURDA, C.D.: Sulphonylurea hypothyreoidism in diabetics. Lancet 1965/II, 1016.

4. BURDICK, R.: Hypothyreoidism after sulphonylurea. Lancet 1968/I, 97.

5. CARSTENFORS, H., O. LÖWGREN u. A.M. ALLGOTH: zit. nach 1.

6. CHITI, E., R. BENVENUTO: Modificationi istrologichi indott dal fenilbutazone negli organie e nelle ghiandole endocrine. Arch. Maroglino 10, 819 (1955).

7. Ders., C. CAPPONI: Comportamento dell A.D.S., del Q.R. e dell I.S.P. in sogetti encrine et ipertiroidei dop trattamento con fenilbutazone. Arch. Maroglino 10, 1215 (1955).

8. DEBIASI, S., S. LARINIS u. E. KALLEE: Veränderungen von J^{131}-Trijodthyronin durch anionische Medikamente im Trijodthyronintest. Acta isotopica 3, 41 (1963).

9. EGER, E.u. J. FERHOLZ: Über den thyreostatischen Effekt des Phenylbutazons und des Oxiphenylbutazons unter dem Einfluß des Trijodthyronins. J. med. Pharm. Exper. 13, 17 (1965).

10. Ders.: Über den Einfluß subletaler Butazolidindosen auf das innerkretorische System und die inneren Organe weißer Ratten. Arch. Exper. path. pharm. 224, 1 (1955).

11. Ders.: Der Einfluß des Butazolidins auf die Schilddrüse. Arch. Exper. path. pharm. 225, 170 (1955).

12. Ders.: Zur Frage der Beziehung der Schilddrüse zur rheumatischen Entzündung. Die Medizinische 8, 278 (1955).

13. FAZIO, E., M. COSTA, M. CARLO: Effetti del fenilbutazone sulla funzionalita tiroidea. Arch. Maroglino 11, 111 (1955).

14. FOLDENAUER, A. u. P. BÖHM: Medikamentöse Beeinflußung des Jodstoffwechsels der Schilddrüse und ihrer klinischen Funktionsdiagnostik. Dtsch. med. Wschr. 95, 1454 (1970).

15. GOLDEN, A.W., and C. OSORIO: The effect of salicylate on the uptake of J^{131}-trijodthyronine by the red cells. Lancet 1962/III, 936

16. GREEN, T.W., W.E. WHITE, E.P. ENGELMAN, and M.A. KRUPP: Effect of butazolidin on J^{131} uptake by the thyroid gland. Proc. soc. Exper. Biol. Med. 82, 155 (1953).

17. HARWARTH, H., and F. WÖHLER: zit. nach 40.

18. Ders.: zit. nach 40.

19. HILLMANN, G.: Untersuchungen über den Einfluß von Butazolidin auf die Biosynthese des Schilddrüsenhormons. Klin. Wschr. 22, 1124 (1957).

20. HOFFMANN, G.: Die infektiöse Entzündung. Internat. Symp. Adelboden, Jan. 1967. H. Huber, Bern 443 (1968).

21. HUNTON, R.B., M.V. WELLS, and E.W. SKRIPPER: Hypothyreoidism in diabetics treated with sulphonylurea. Lancet 1965/II, 449

22. JÜNGST, K., B. u. F. BALL: Iatrogene Strumen durch Behandlung mit Phenylbutazon. Arch. Kinderheilk. 172, 176 (1965).

23. KLEIN, E.: Biosynthese und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone. Dtsch. med. Wschr. 85, 2016 (1960).

24. Ders.: Perorale Medikation von 3,5-Dioxi-1,3-diphenyl-4-n-butyl-Pyrazolidin und Schilddrüsenfunktion. Arzneimittel-Forsch. 6, 726 (1956).

25. Ders.: Iatrogene Strumen. 9. Symp. Dtsch. Ges. Endocrinol. Wiesbaden 1962, 153

26. KRÜSKEMPER, H.-L.: Über die Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und rheumatischen Gewebsreaktionen. Zschr. Rheumaforsch. 14, 180 (1955).

27. Ders.: Funktionsänderungen der Schilddrüse als Arzneimittelnebenwirkung. Dtsch. med. Wschr. 84, 821 (1959).

28. Ders.: Nebenwirkungen thyreostatischer Arzneimittel. Internist 9, 436 (1960).

29. KRÜSKEMPER, H.-L.: zit. nach 40.

30. Ders. u. A. MARSCH: Über die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten. Klin. Wschr. 33, 285 (1955).

31. KÜPFERBERG, H.D.: zit. nach 22.

32. KORSTEN, H. u. H.-J. STAUDINGER: Biochemische Untersuchungen zur Butazolidinwirkung. Zschr. Rheumaforsch. 16, 259

33. KLEINSORG, H. u. H.-L. KRÜSKEMPER: Der Einfluß von Butazolidin auf die Schilddrüse. Arch. Int. Pharmacodyn. 100, 441 (1955)

34. KÖDDING, R. u. H.-L. KRÜSKEMPER: Bestimmung von nicht radioaktiv markierten Schilddrüsenhormonen und Jodthyrosinen neben jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln im Serum. Klin. Wschr. 84, 821 (1959).

35. LAASEN, O.V. u. J. CLAUSEN: Struma ved Phenylbutazonbehandling. Ugeskr. Laeg. 119, 875 (1957).

36. LINSK, J.A., B.C. POTON, M. PERSKY, M. ISAACS, and H.S. KUPPERMANN: The effect of the phenylbutazone and a related analogue (25 671) upon thyreoid function. J. Clin. Endocr. 17, 416 (1957).

37. MORGANS, M.E., and W.L. TROTTER: The antithyreoid effect of phenylbutazone. Lancet 1955/II, 164

38. OPPERMANN, J.: Strumabildung durch Phenylbutazonbehandlung der Rheumatoid-Arthritis. Dtsch. Gesundh. 22, 36 (1967).

39. RECHENBERG, H.K.: Butazolidin. Thieme-Verlag, Stuttgart 1961.

40. SCHARF, J., O. BETTER, J. HELLI, D. BARZILAI: Tolbutamide and hypothyreoidism. Lancet 1968/I, 251.

41. SCHLESS, G.C.: Hypothyreoidism secondary to tolbutamid. C.J.Amer. Med. Ass. 195, 1073 (1966).

42. SCHULZE-RHONHOF, J.: zit. nach 22.

43. SCOTT, K.G., J.B. FRERICHS, W.A. REILLY: Effect of butazolidin upon the fate of J^{131} in the rat. Proc. soc. Exper. Biol. Med. 82, 150 (1953).

44. STÖTTER, G., u. J. SZABO: Verhalten der Schilddrüsenfunktion bei Langzeitanwendung von HB 419. Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419, Jan. 1969. Hrsg.: Hoechst und Boehringer 1969.

45. STOVERS, J.M., and T. HELGASON: Hypothyreoidism in diabetics. Lancet 1965/II, 1129

Herrn Prof. Dr. med. Hans Kaffarnik möchte ich an dieser Stelle meinen besten Dank für die freundliche Überlassung des Themas und die zahlreichen wertvollen Anregungen und Hinweise aussprechen.

Weiterhin gilt mein Dank den Herren Professoren Dr. med. D. Voß und Dr. med. D. Klaus für die großzügige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Besonders danke ich Herrn Zöfel vom Rechenzentrum der Universität für die Unterstützung in der statistischen Auswertung.

L E B E N S L A U F

Am 26. 1. 1943 wurde ich als Sohn des Landwirtes Badri-Agha und seiner Ehefrau Hikmet Battal in Karabet-Scharran (Syrien) geboren.

1949 - 1954 besuchte ich die Grundschule in meinem Geburtsort und später in Aleppo. Im Anschluß daran besuchte ich das Gymnasium Al-Mamun in Aleppo, an dem ich am 13. August 1961 das Abitur bestand.

Februar - Mai 1962 lernte ich Deutsch im Goethe-Institut Blaubeuren. Danach weilte ich vom Juni 1962 bis März 1963 am Studienkolleg zu Frankfurt a.M.

Im Sommersemester 1963 ließ ich mich an der Philipps-Universität Marburg immatrikulieren und studierte Medizin. Nach zwei Semestern legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach sieben Semestern die ärztliche Vorprüfung ab. Am 4. 2. 1970 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Marburg.

Nach einer 6-monatigen Medizinalassistentenzeit in der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg arbeitete ich in der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Melsungen. Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 13. 3. 1971. Es folgte eine 1-jährige Tätigkeit als Assistent in der medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Melsungen. Zur Zeit arbeite ich in der medizinischen Abteilung des Burgfeldkrankenhauses Kassel.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Petry	Anatomie
Rohen	Anatomie
Walcher	Physik
Vogt	Physik
Dimroth	Chemie
Drawert	Botanik
Seidel	Zoologie
Mattes	Zoologie
Hensel	Physiologie
Karlson	Physiol.Chemie
Zilliken	Physiol.Chemie
Spiegelberg	Psychologie
Gedigk	Pathologie
Schmid	Pharmakologie
Siess	Pharmakologie
Martini	Innere Medizin
Dölle	Innere Medizin
Löhr	Innere Medizin
Lang	Innere Medizin
Strohmeyer	Innere Medizin
Marx	Innere Medizin
Blum	Innere Medizin
Schwaiger	Chirurgie
Hupe	Chirurgie
Rodeck	Chirurgie
Streicher	Chirurgie
Koch	Chirurgie
Exner	Orthopädie
Neurath	Orthopädie
Buchholz	Gynäkologie
Pots	Gynäkologie
Siegert	Hygiene
Schiff	Hygiene
Bommer	Hygiene
Du Mesnil de Rochement	Strahlenheilkunde
Graul	Nuklearmedizin
Straub	Ophthalmologie
Rodenhäuser	Ophthalmologie
Hildebrandt	Naturheilkunde
Linneweh	Pädiatrie
Schirren	Dermatologie
Schleyer	Gerichtl. Medizin
Schleyer	Arbeitsmedizin
Schleyer	Berufskunde
Berendes	HNO-Klinik
Beckmann	HNO-Klinik
Ganz	HNO-Klinik
Jakob	Psychiatrie
Heuser	Zahnheilkunde
Mann	Medizingeschichte
Korb	Pathologie